



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Takotsubo Kardiomyopathie: Eine wichtige Differentialdiagnose des Akuten Koronarsyndroms

Enseleit, F ; Sudano, I ; Ghadri, J R ; Templin, C

Abstract: Die Takotsubo Kardiomyopathie (TK) ist eine wichtige Differenzialdiagnose des Akuten Koronarsyndroms. Bislang gibt es keine ausreichenden diagnostischen Möglichkeiten, ausser der Herzkatheteruntersuchung um eine TK von einem akuten Myokardinfarkt zu unterscheiden. Die TK zeigt charakteristische Wandbewegungsstörungen, die über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinausgehen. In den letzten Jahren wurde neben dem apikalen „ballooning“ weitere Kontraktionsmuster identifiziert, die ebenfalls zur TK zählen. Hierzu gehören die midventrikuläre, basale und fokale TK. Oft geht der Manifestation einer TK ein emotionales oder physisches Ereignis voraus, wobei in den letzten Jahren eine Zunahme von physischen Triggerfaktoren beobachtet wurde. Frauen scheinen von dieser Erkrankung häufiger betroffen zu sein, was möglicherweise darauf hindeutet, dass Östrogene eine wichtige Rolle bei dieser Erkrankung spielen. Gegenwärtig ist der zugrunde liegende Mechanismus der TK immer noch nicht geklärt, wobei ätiologisch sowohl eine verstärkte sympathoadrenerge Aktivität, Katecholaminüberladung, transiente Koronarspasmen, als auch Störungen der Mikrozirkulation und zelluläre Calciumüberladung als mögliche Ursachen diskutiert werden. Letztlich bleibt jedoch die Pathogenese der TK weiter unklar. Die Therapiestrategie nach heutigem Kenntnisstand erfolgt weiterhin empirisch und auf Beobachtungen einzelner Fallberichte da randomisierte Studien fehlen. Weitere Studien und Untersuchungen sind unerlässlich um dieses komplizierte Krankheitsbild besser zu verstehen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-68456>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Enseleit, F; Sudano, I; Ghadri, J R; Templin, C (2012). Takotsubo Kardiomyopathie: Eine wichtige Differentialdiagnose des Akuten Koronarsyndroms. *Cardiovascular Medicine*, 15(11):310-316.

Takotsubo-Kardiomyopathie

Eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms¹

Frank Enseleit, Isabella Sudano, Jelena R. Ghadri, Christian Templin

Universitätsspital Zürich, Klinik für Kardiologie, Zürich, Schweiz

Summary

Takotsubo cardiomyopathy: an important differential diagnosis in acute coronary syndrome.

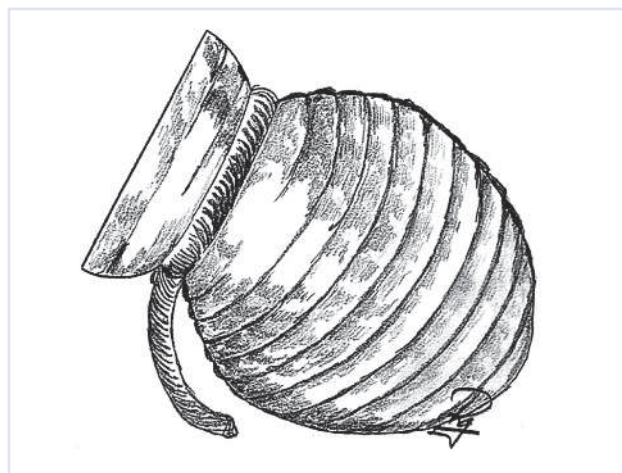
Takotsubo cardiomyopathy (TC) represents an important differential diagnosis in acute coronary syndrome. Currently, coronary angiography remains the gold standard to diagnose TC and to distinguish this cardiomyopathy from myocardial infarction. TC constitutes a characteristic wall motion pattern, which has been described as the classical apical ballooning. Besides this classical wall motion pattern, different variants have been identified during the past several years, encompassing the midventricular, basal and focal type of TC. TC is often preceded by an emotional or physical trigger factor. Recently, a shift has been reported in trigger factors from emotional to more physical stressors. Since women are predominantly affected by TC, estrogens might play an integral role in this cardiomyopathy. The underlying mechanism of TC is still lacking and remains to be established. However, several different explanations have been proposed as the underlying mechanisms: strong sympathoadrenergic response, catecholamine overload and toxicity, transient coronary spasm, microcirculatory dysfunction and calcium overload. Therapeutic management is based on single case reports, case studies and our own clinical observation since randomised trials in this cardiomyopathy do not exist. TC remains a complex disease that warrants further clinical and basic research to understand the potential underlying mechanism.

Key words: *takotsubo cardiomyopathy; apical ballooning syndrome; acute coronary syndromes*

eine erstmals im Jahr 1990 in Japan beschriebene, meist reversible Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion, die akut unter dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms in Erscheinung tritt [1, 2]. Im Lävokardiogramm nimmt der linke Ventrikel häufig die charakteristische Form einer japanischen Tintenfischfalle an, woher sich der Name «Takotsubo» (tako: Tintenfisch, tsubo: Flasche) ableitet (Abb. 1). Der linke Ventrikel stellt sich meist apikal und midventrikulär dilatiert und hypo-, dys- bis akinetisch dar, während der basale Anteil des linken Ventrikels normal oder hyperkinetisch kontrahiert. Neben

Abbildung 1

Takotsubo (japanische Tintenfischfalle) (mod. aus [8]: Roggenbach J, Roggenbach R, Ehlermann P. Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Anaesthesist* 2010;59(7):636–42. Mit freundlicher Genehmigung von Jens Roggenbach.)



Einleitung

Bei der Takotsubo-Kardiomyopathie (TK, syn. «Takotsubo syndrome», «apical ballooning cardiomyopathy», «Stresskardiomyopathie», «ampulla cardiomyopathy», «broken heart syndrome»), handelt es sich um

Funding / potential competing interests:

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article were reported.

¹ Der Beitrag basiert auf einem Vortrag, der an der Jahrestagung der SGK (13.–15. Juni 2012) gehalten wurde.

Korrespondenz:

Frank Enseleit, MD
Oberarzt
Klinik für Kardiologie
Bereich Herzinsuffizienz und Herztransplantation
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Switzerland
frank.enseleit[at]usz.ch

dieser klassischen Erscheinungsweise konnten mittlerweile auch eine midventrikuläre, eine basale und eine fokale Form des TK beschrieben werden [3, 4]. Die midventrikuläre Form ist durch eine Hypo- bis Akinesie der midventrikulären Anteile des linken Ventrikels charakterisiert (Abb. 2), während die basale Form (invertierte Form) durch eine Hypo- bis Akinesie des basalen Anteils des linken Ventrikels gekennzeichnet ist, die übrigen Wandabschnitte kontrahieren jeweils normal bis hyperkinetisch (Abb. 3). Selten wurden fokale Formen der TK beschrieben, bei denen kleine Bereiche des linken Ventrikels transiente a- bis dyskinetische Wandbewegungsmuster aufwiesen. Diese Formen der TK treten deutlich seltener auf als die klassische Form der TK [4]. Obwohl die Funktion des

rechten Ventrikels nicht routinemässig während der Angiographie untersucht wird, gibt es Daten, die eine zusätzliche Einschränkung der rechtsventrikulären systolischen Funktion bei ca. einem Drittel der Patienten mit TK zeigen [5, 6]. Darüber hinaus wurde erst kürzlich eine isolierte rechtsventrikuläre TK beschrieben [7]. Allen Varianten ist gemeinsam, dass die hypo- bis akinetischen Wandabschnitte sich nicht dem Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie zuordnen lassen.

Derzeit existiert noch keine allgemeingültige Definition der TK, obwohl sich viele Kliniken an den Vorschlägen der Mayo Clinic, Rochester, USA, aus dem Jahr 2008 orientieren. Diese vorgeschlagenen Kriterien beinhalten (1.) eine transiente Hypo-, Dys- oder

Abbildung 2

Echokardiographie der midventrikulären Form der TK in der Systole (links) und der Diastole (rechts).

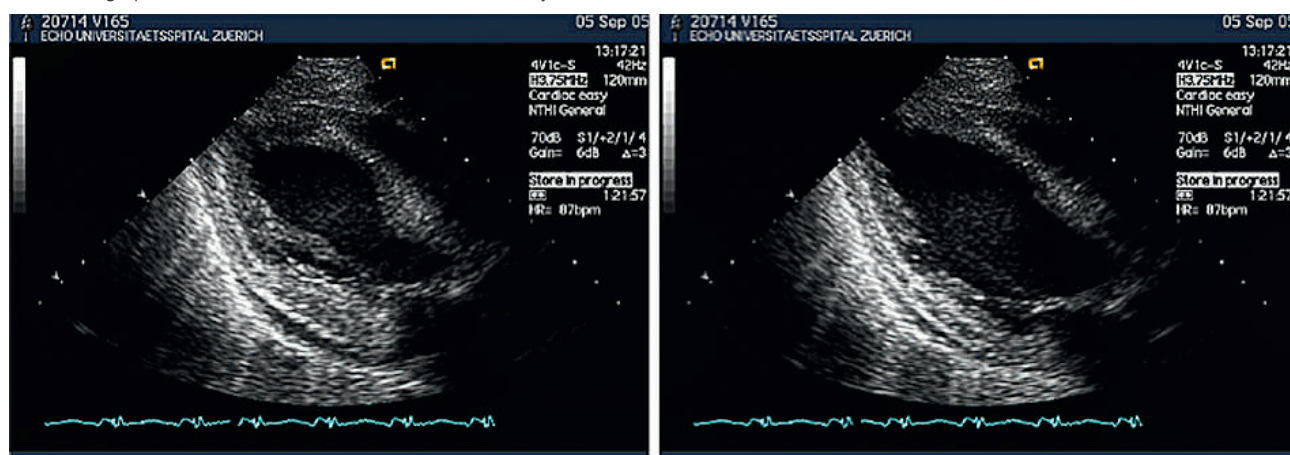
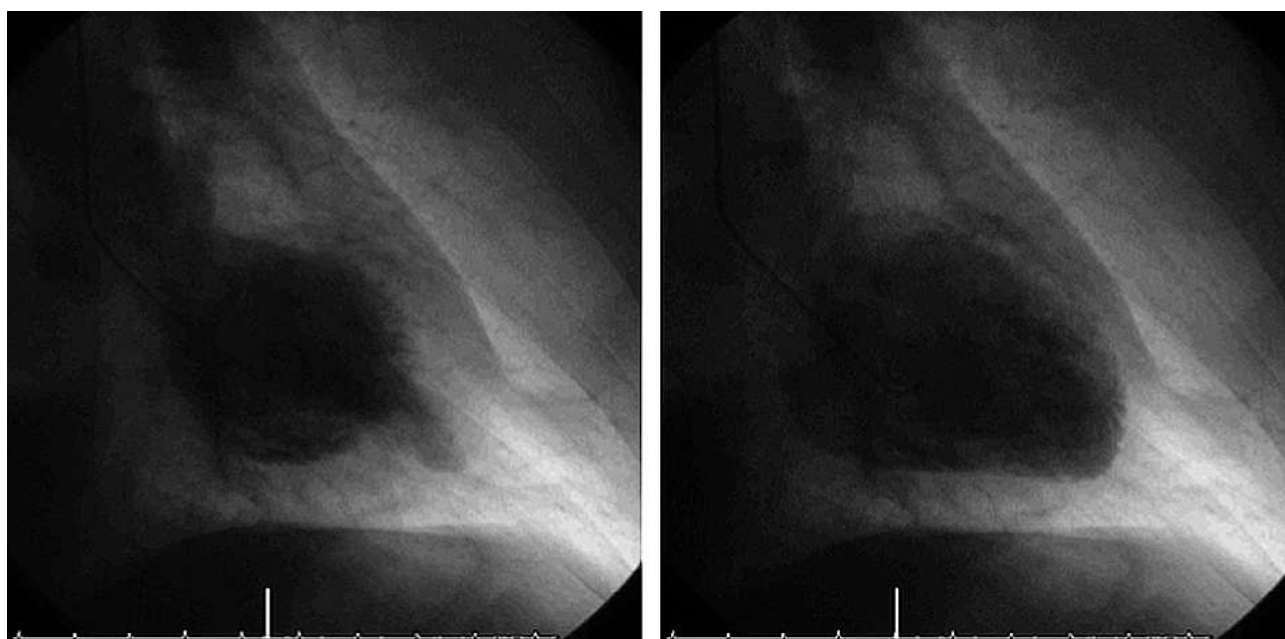


Abbildung 3

Läwokardiographie der basalen (invertierten) Variante der TK in der Systole (links) und der Diastole (rechts).



Akinesie der linksventrikulären mittleren Segmente mit oder ohne apikaler Beteiligung, wobei die Wandbewegungsstörungen das Versorgungsgebiet einer Koronararterie überschreiten; (2.) das Fehlen einer obstruierenden koronaren Herzerkrankung (>50% Lumeneinengung) oder Nachweis einer akuten Plaque-Ruptur; (3.) neu aufgetretene EKG-Veränderungen (z.B. ST-Hebungen oder T-Inversionen und/oder moderat erhöhte Troponinspiegel im Serum); (4.) das Fehlen einer Myokarditis oder eines Phäochromozytoms [3]. Obwohl diese Kriterien hilfreich für die Diagnosestellung sind, besteht beispielsweise das Problem, dass eine signifikante stenosierende koronare Herzerkrankung definitionsgemäss ausgeschlossen ist, obwohl offensichtlich kein Zusammenhang zwischen den beobachteten Wandbewegungsstörungen und der Koronar Anatomie besteht [8]. Kurisu und Kollegen untersuchten 97 japanische Patienten mit TK und fanden bei 10 Patienten (9 Patienten mit 1-Gefäss-Erkrankung und 1 Patient mit 2-Gefäss-Erkrankung) eine stenosierende koronare Herzerkrankung, definiert als eine mindestens 75%ige Lumeneinengung einer Koronararterie in der Koronarangiographie [9]. Obwohl die genaue Inzidenz der TK aufgrund der unterschiedlichen klinischen Präsentation, der relativ kurz zurückliegenden Erstbeschreibung der Erkrankung und auch aus Gründen der bisher noch unpräzisen bzw. wechselnden Definition unklar ist, geht man davon aus, dass ca. 1–2% aller Patienten, die sich mit einem Akuten Koronarsyndrom präsentieren, eine TK aufweisen [3, 10, 11]. Die TK wird in der Regel bei postmenopausalen Frauen diagnostiziert. So konnten verschiedene Fallserien und kleinere klinische Studien zeigen, dass ca. 90% aller Fälle bei Frauen diagnostiziert werden. Das mittlere Alter beträgt zwischen 58–75 Jahre und weniger als 3–8% aller Patienten sind jünger als 50 Jahre [3, 12, 13].

Ätiologie

Die exakte Ätiologie der Erkrankung ist weiterhin unklar. Aufgrund der Beobachtung, dass die meisten Patienten postmenopausale Frauen sind, drängt sich die Vermutung auf, dass verminderte Östrogenspiegel eine Rolle spielen. In einer älteren tierexperimentellen Studie konnte bei ovariectomierten Ratten, die immobilisierendem Stress ausgesetzt waren, eine TK induziert werden [14]. Dieser Effekt wurde bei ovariectomierten und Östradiol-supplementierten Tieren signifikant weniger beobachtet [14]. Bereits 2005 konnten Wittstein et al. bei 19 Patienten mit TK im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt in Killip-Klasse III erhöhte Katecholaminspiegel im Plasma nachweisen [15]. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen kardialen Nervenenden durch Östrogen modifiziert wird. Eine Ovariectomie führte bei F344-Ratten

zu einer gesteigerten Noradrenalinfreisetzung aus den kardialen sympathischen Synaptosomen: Dieser Effekt konnte durch Substitution von konjugiertem Östrogen deutlich reduziert werden [16]. Östrogen ist darüber hinaus über mehrere Stoffwechselwege an der Regulation des Kalziumeinstroms in die Sarkomere beteiligt. So inhibiert 17-beta-Östradiol die Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in mit Isoproterenol vorbehandelten ventrikulären Kardiomyozyten und modifiziert damit den Typ-L-Kalziumkanal [17]. Weiterhin konnte eine Beteiligung weiblicher Sexualhormone an der Regulation der Kalziumaufnahme im kardialen sarkoplasmatischen Retikulum gezeigt werden [18]. Eine weitere Studie konnte eine vermehrte Expression funktionaler kardialer ATP-sensitiver Kaliumkanäle (K_{ATP}) bei weiblichen Meerschweinchen, die ebenfalls an der Regulierung des Kalziumhaushaltes der Kardiomyozyten beteiligt sind, nachweisen [19]. Diese Regulationsmechanismen spielen eine wichtige Rolle beim Schutz des Myokards vor einem «Katecholamin Sturm» durch Verkürzung der Phasen 2 und 3 des Aktionspotentials [20]. Es wird postuliert, dass dieser Mechanismus das Myokard vor starkem adrenergen Stress während einer Schwangerschaft und der Geburt schützt und dass dieser Schutz postmenopausal nicht mehr vorhanden ist, was die höhere Inzidenz der TK bei postmenopausalen Frauen miterklären könnte [20].

Der auffallende Zusammenhang zwischen einem Stressauslöser und der TK lässt die Vermutung aufkommen, dass die TK Katecholamin-getriggert ist. In der klinischen Studie von Wittstein et al. konnten bei Patienten mit TK deutlich erhöhte Katecholaminspiegel (mittlerer Adrenalinspiegel 1264 pg/ml [IQR 916–1374] vs. 376 pg/ml [IQR 275–476]; Noradrenalinspiegel, 2284 pg/ml [IQR 1709–2910] vs. 1100 pg/ml [IQR 914–1320] und Dopaminspiegel, 111 pg/ml [IQR, 106–146] vs. 61 pg/ml [IQR, 46–77]; $p < 0,005$ für alle Vergleiche) im Vergleich zu Patienten mit Myokardinfarkt und Killip-Klasse III nachgewiesen werden [15]. In einem Rattenmodell der TK konnte eine primäre Aktivierung von Alpha- und Betarezeptoren nachgewiesen werden, eine kombinierte Alpha- und Betablockade erwies sich in diesem Tiermodell als protektiv [21]. Als weiterer Anhaltspunkt für eine katecholamin-induzierte Myokardschädigung fanden sich in Myokardbiopsien von Patienten mit TK-typischen Kontraktionsbandnekrosen [22]. In einer neueren klinischen Studie mit 136 konsekutiven TK-Patienten hatten 18% der Patienten das Ereignis unter Betablockertherapie [23]. Trotz der bisher vorliegenden Daten aus Tiermodellen gibt es bisher keine ausreichende Evidenz dafür, dass eine Betablockade präventiv für eine TK ist, oder dafür, dass eine Betablockertherapie eine TK-Episode verkürzen kann [24].

Eine Erklärung für das morphologische Erscheinungsbild mit apikalen linksventrikulären Wandbe-

wegungsstörungen könnte die ungleichmässige Verteilung der Adrenorezeptoren im Myokard sein. Die Dichte der sympathischen Nervenendigungen ist an der myokardialen Basis höher als am Apex, während sich eine höhere Konzentration an Adrenorezeptoren oder eine höhere Rezeptorsensitivität apikal findet [25]. Jedoch existieren Fallberichte über unterschiedliche Typen der TK bei Patienten, die ein oder mehrere Rezidive erlitten haben, sodass die Erklärung der Rezeptorverteilung im Myokard als Grund für das morphologische Erscheinungsbild infrage gestellt werden kann [26, 27]. Eine Studie zur weiteren Erforschung der Rolle des sympathischen Nervensystems ist in unserer klinischen Forschungsgruppe in Arbeit und wird in Kürze abgeschlossen sein.

Während in den ersten Publikationen zur TK insbesondere die Hypothese aufgestellt wurde, dass epikardiale Koronarspasmen die Ursache für eine TK darstellen [2], liess sich dieser Zusammenhang in neueren Studien nicht oder nur teilweise erhärten [15, 28].

Klinische Präsentation

Das klinische Erscheinungsbild von Patienten mit TK unterscheidet sich in der Regel nicht von einem Akuten Koronarsyndrom. Klinisch stehen typische Thoraxschmerzen in Ruhe (ca. 70% der Patienten) und Dyspnoe (20% der Patienten) im Vordergrund. Eine primäre Präsentation mit einem Lungenödem oder kardiogenem Schock (ca. 4%) sind deutlich seltener [3, 29]. Darüber hinaus kommt es bei einigen Patienten, bedingt durch die eingeschränkte Pumpfunktion und einen möglichen dynamischen Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt, zu ausgeprägter Hypotonie [3]. Ein wesentliches Merkmal der TK ist ein vorausgegangenes physisches oder psychisches Stressereignis bei ca. ⅔ aller Patienten [3]. Häufig kann jedoch trotz ausführlicher Erhebung der Anamnese kein Stressor identifiziert werden, was eine TK jedoch nicht ausschliesst. Mögliche physische Auslöser für ein Ereignis umfassen schwere körperliche Arbeit, Asthmaanfälle, diagnostische oder therapeutische Eingriffe oder die Exazerbation einer Systemerkrankung [30]. Die Liste möglicher psychischer Stressoren ist ebenfalls umfangreich und beinhaltet beispielsweise den unerwarteten Tod naher Angehöriger, Streitgespräche, häusliche Gewalt, Konfrontation mit katastrophalen medizinischen Diagnosen, berufliche Probleme [30]. Darüber hinaus können Naturkatastrophen oder auch Sportereignisse zur Auslösung einer TK führen [3, 31]. So wurde nach dem Erdbeben (Stärke 6,8 Richterskala) in der japanischen Präfektur Niigata am 23. Oktober 2004 eine erhöhte Inzidenz der TK berichtet. Im Zeitraum von einem Monat nach dem Beben konnten in dieser Region 16 neue Fälle von TK diagnostiziert werden, davon 11 Fälle am Tag des Erbebens, was einer 24-fachen Inzidenz im Vergleich zum selben Zeit-

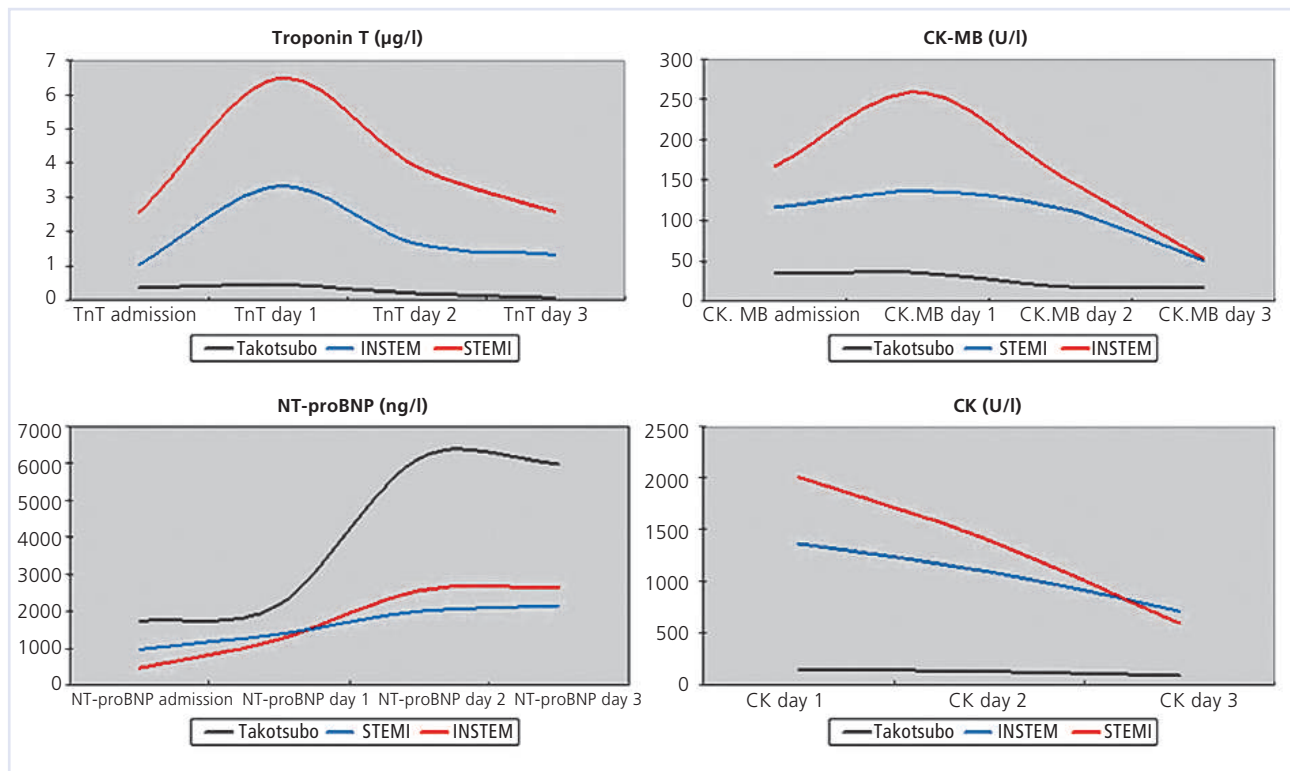
raum vor dem Beben entspricht [31]. Interessanterweise zeigen mehrere aktuelle Studien, dass die Anzahl von physischen Stressoren häufiger berichtet wird als diejenige emotionaler Ereignisse, man spricht daher von einer Verschieben der Triggerfaktoren [12, 23].

Im EKG zeigt sich meist das Bild eines ST-Hebungsmyokardinfarktes (STEMI), jedoch mit einer beträchtlichen Variabilität in der Literatur (46–100%) [3, 29]. Diese Variabilität erklärt sich durch einen möglichen Selektionsbias, da Patienten mit STEMI meist direkt koronarangiographiert werden. Da die ST-Hebungen transient sind, ist es darüber hinaus möglich, dass diese, wenn die Patienten sich nicht sehr schnell präsentieren, nicht mehr erfasst werden [3]. Die ST-Hebungen werden zumeist in den Brustwandableitungen dokumentiert, können jedoch auch in den inferioren oder lateralen Ableitungen nachgewiesen werden [3]. Eine japanische Studie verglich kürzlich die EKG von 33 Patienten mit TK mit den EKG von 342 Patienten mit erstmaligem anteriorem STEMI [32]. Die EKG wurden innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn registriert. Patienten mit Schenkelblock, linksventrikulärer Hypertrophie oder Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Die Autoren fanden, dass Patienten mit TK ein kürzeres R-R-Intervall (657 ± 116 ms vs. 791 ± 164 ms, $p < 0,001$), eine niedrigere maximale ST-Streckenhebung ($4,5 \pm 4,9$ mm vs. $7,0 \pm 3,0$ mm, $p < 0,001$), und eine höhere Anzahl an Ableitungen mit ST-Hebung ($7,5 \pm 2,1$ vs. $6,3 \pm 2,0$, $p < 0,001$) aufwiesen [32]. Insbesondere die Kombination von ST-Segmentsenkungen in der Ableitung aVR und das Fehlen einer ST-Hebung in der Ableitung V₁ identifizierte TK-Patienten mit einer Sensitivität von 91%, einer Spezifität von 96% und einem prädiktiven Wert von 95% und war damit den anderen elektrokardiographischen Befunden überlegen [32]. Neben ST-Hebungen finden sich insbesondere nichtspezifische T-Negativierungen, neue Schenkelblockbilder oder diverse Herzrhythmusstörungen, es sind jedoch auch Patienten mit normalem initialen EKG beschrieben worden [3].

Aufgrund der ausgeprägten Variabilität der EKG-Befunde spielen die kardialen Biomarker eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung der TK. Bei den meisten, wenn nicht bei allen Patienten mit TK kann ein Anstieg kardialer Biomarker, insbesondere des Troponins nachgewiesen werden. Der Anstieg des Troponins, wie auch anderer Biomarker, wie der Kreatinkinase (CK), der CK-MB oder des Myoglobins, verläuft bei der TK jedoch anders als beim ST-Hebungsmyokardinfarkt oder dem Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) [33]. In unserer kürzlich veröffentlichten Studie verglichen wir 39 TK-Patienten mit 48 STEMI-Patienten und 34 NSTEMI-Patienten. Troponin T, CK, CK-MB und Myoglobin waren bei TK-Patienten im Vergleich zu STEMI- und NSTEMI-Patienten nur geringgradig erhöht (Abb. 4) [33]. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in den CRP-Werten zwi-

Abbildung 4

Biomarkerverlauf bei TK, STEMI und NSTEMI (aus [33]: Frohlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Luscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):328–32. © 2012, Elsevier, Oxford, UK. Reprinted with permission).



schen den Gruppen, jedoch war das NT-proBNP bei Patienten mit TK im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich erhöht [33]. Ein Quotient aus NT-proBNP (ng/l) und Myoglobin (µg/l) von >3,8 liess eine Unterscheidung zwischen TK und STEMI mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 90% zu, während ein NT-proBNP/Myoglobin-Quotient von >14 eine Unterscheidung zwischen TK und NSTEMI mit einer Sensitivität von 65% und einer Spezifität von 90% bei Eintritt ins Spital erlaubte [33]. Die beste Unterscheidung zwischen TK und Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI erlaubten Quotienten der Spitzenwerte der Biomarker. Ein NT-proBNP (ng/l)/Troponin-T (µg/l)-Quotient von >2889 unterschied TK von STEMI mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 95%, während eine Unterscheidung zwischen TK und NSTEMI bei einem NT-proBNP/Troponin-T-Quotienten von >5000 mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 95% möglich war [33].

Prognose

Insgesamt besteht eine relativ günstige Prognose für Patienten mit TK. In den meisten Fällen erholt sich die Pumpfunktion in den ersten 4–8 Wochen komplett, ohne Nachweis persistierender regionaler Wandbewe-

gungsstörungen. Selten kann sich die kardiale Funktion jedoch auch erst nach mehreren Monaten erholen. So berichteten Sharkey et al., dass sich bei 5% ihrer untersuchten TK-Patienten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erst nach 2,5–12 Monaten nach dem Indexereignis normalisierte [23]. In der akuten Phase der TK können lebensbedrohliche Komplikationen wie hämodynamische Instabilität, kardiogener Schock, maligne Herzrhythmusstörungen und Ventrikelrupturen auftreten [34, 35]. Bedingt durch die oft ausgeprägten apikalen und midventrikulären Hypo- bis Akinesien und der assoziierten systolischen anterioren Bewegung des vorderen Mitralsegels (SAM) kann es zu einer dynamischen Ausflussbahnobstruktion kommen, die der einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie ähnelt [36, 37]. Weiterhin kann es, begünstigt durch das apikale «ballooning», zur Ausbildung von Ventrikelthromben mit konsekutiven thromboembolischen Komplikationen kommen [36]. Insgesamt wird von einer Krankenhausmortalität von 1–3% ausgegangen [29, 30]. Rezidive einer TK sind ebenfalls beschrieben. So wurde in einer Metanalyse auf eine Rezidivhäufigkeit von 0–11,4% hingewiesen [38]. Obwohl die TK als relativ benignes Krankheitsbild gilt, zeigte sich in der prospektiven Studie von Sharkey et al. eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu einer erwarteten

alters- und geschlechtsgemachten Population. Insbesondere im ersten Jahr nach Diagnosestellung zeigte sich eine erhöhte Mortalität aufgrund von Tumorerkrankungen [23].

Therapie

Spezielle Therapieempfehlungen für die TK, die auf grossen randomisierten Studien basieren, existieren nicht. Daher stellen die folgenden Ausführungen lediglich bisher publizierte Fallberichte bzw. kleinere Datenanalysen dar sowie Empfehlungen der Autoren basierend auf eigenen Erfahrungen.

Akutphase

Da allgemein von einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei Patienten mit TK ausgegangen wird, sollten Katecholamine in der akuten Phase wenn möglich vermieden werden. Falls hämodynamisch vertretbar, sollten frühzeitig kurzwirksame Betablocker und intravenöse Kristalloide zur Reduzierung einer Ausflussbahnobstruktion verabreicht werden. Einzelne Fallberichte haben bei Patienten mit kardiogenem Schock und frühzeitigem Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe einen günstigen Krankheitsverlauf beschrieben [39, 40]. Sollten diese Therapiestrategien nicht ausreichend sein, müssen dennoch periphere Vasokonstriktoren bei hämodynamischer Instabilität in Erwägung gezogen werden. Alternativ zu den klassischen Inotropika haben Padayachee et al. den «Calcium-Sensitizer» Levosimendan bei zwei Patienten erfolgreich eingesetzt [41].

Post-Akutphase

Eine Studie an Primaten hat gezeigt, dass sich durch den Einsatz von Metoprolol die linksventrikuläre Funktion nach einer Adrenalin-induzierten Stresskardiomyopathie schneller erholen kann [42]. Eine andere Studie von Kyuma et al. konnte zeigen, dass Propranolol bei TK wirkungsvoll erscheint, allerdings wurde diese Therapie nur in drei Patienten getestet [43]. Tierexperimentelle Daten weisen auf einen Effekt von Betablockern mit zusätzlichen alpha-blockierenden Eigenschaften zur Rezidivprophylaxe hin [21]. Die Gabe von ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten kann bis zur Normalisierung der Wandbewegungsstörungen in Erwägung gezogen werden. Patienten, bei denen eine akute Volumenbelastung im Vordergrund steht, sollten zusätzlich mit Diuretika behandelt werden. Da ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten und Diuretika jedoch bei dynamischer Ausflussbahnobstruktion auch zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation führen können, sollte eine Echokardiographie zur Erkennung eines eventuell vorliegenden pathologischen intraventrikulären Gradienten bei allen Patienten durchgeführt werden. Bei Patienten mit ausge-

prägter apikaler Akinesie ist zudem eine orale Antikoagulation zur Prävention von ventrikulären Thromben und Embolien sinnvoll bis sich die linksventrikuläre Funktion wieder normalisiert hat.

Begleitend zur medikamentösen Therapie sollten die Patienten ähnlich wie Patienten mit Myokardinfarkt für 24–48 Stunden am Monitor überwacht werden, da gerade in den ersten Stunden maligne Herzrhythmusstörungen, kardiale Dekompensation oder mechanische Komplikationen auftreten können.

Das Internationale Takotsubo-Register

Um ein grosses Patientenkollektiv zu untersuchen, wurde am UniversitätsSpital Zürich Anfang 2011 ein internationales Takotsubo-Register etabliert, dem sich über 20 verschiedene kardiologische Zentren aus 7 verschiedenen Ländern, darunter Schweiz (Kantonsspital Luzern, Universitätsspital Basel, Kantonsspital Winterthur), Deutschland, USA, Italien, Polen, Finnland und England, angeschlossen haben, um neue und aufschlussreiche Fragestellungen im Zusammenhang mit der Takotsubo-Kardiomyopathie zu beantworten. Mit diesem grossen Register sollen verschiedene Erkenntnisse und auch prognostische Daten gewonnen werden. Einige der Ergebnisse wurden bereits auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Takotsubo-Kardiomyopathie in der akuten Phase ein tatsächlich lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellt und in der Prognose innerhalb der ersten 24 Stunden derjenigen eines Herzinfarkts gleicht. Eine genaue Analyse der Daten ist derzeit in Arbeit.

Die Website findet man unter folgendem link: www.takotsubo-registry.com. Weitere teilnehmende Zentren sind jederzeit herzlich willkommen. Es ist uns auch ein besonderes Anliegen, flächendeckend in der Schweiz kleinere Spitäler bis hin zu Universitätsspitalern zu ermutigen, an diesem Projekt mitzumachen. Bei Interesse bitten wir um Kontaktaufnahme mit PD Dr. Templin ([christian.templin\[at\]usz.ch](mailto:christian.templin[at]usz.ch)), dem «Principle Investigator» des Registers.

Literatur

- 1 Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-Tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, (eds). *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co.; 1990, 56–64.
- 2 Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol*. 1991;21(2):203–14.
- 3 Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408–17.
- 4 Song BG, Chun WJ, Park YH, Kang GH, Oh J, Lee SC, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol*. 2011;34(11):693–9.

- 5 Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, et al. Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(5):1082–3.
- 6 Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115(5):e56–9.
- 7 Stahl BE, Ruschitzka F, Enseleit F. Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1821.
- 8 Roggenbach J, Roggenbach R, Ehlermann P. Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Anaesthesist* 2010;59(7):636–42.
- 9 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakama Y, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis*. 2009;20(3):214–8.
- 10 Parodi G, Memisha G, Carrabba N, Signorini U, Migliorini A, Cerisano G, Antoniucci D. Prevalence, predictors, time course, and long-term clinical implications of left ventricular functional recovery after mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100(12):1718–22.
- 11 Pilliere R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, Dubourg O. Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):662–5.
- 12 Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–86.
- 13 Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011.
- 14 Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42(Suppl 1):S117–9.
- 15 Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539–48.
- 16 Eskin BA, Snyder DL, Roberts J, Aloyo VJ. Cardiac norepinephrine release: modulation by ovariectomy and estrogen. *Exp Biol Med*. (Maywood) 2003;228(2):194–9.
- 17 Li HY, Bian JS, Kwan YW, Wong TM. Enhanced responses to 17 β -estradiol in rat hearts treated with isoproterenol: involvement of a cyclic AMP-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;293(2): 592–8.
- 18 Bupha-Intr T, Wattanapermpool J. Regulatory role of ovarian sex hormones in calcium uptake activity of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H1101–8.
- 19 Ranki HJ, Budas GR, Crawford RM, Jovanovic A. Gender-specific difference in cardiac ATP-sensitive K(+) channels. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):906–15.
- 20 Sclarovsky S, Nikus KC. The role of oestrogen in the pathophysiologic process of the Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31(3):377; author reply 377–8.
- 21 Ueyama T. Emotional stress-induced Tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1018: 437–44.
- 22 Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Masseli F, Kostin S, Troidl C, et al. Sympathoadrenergic overstimulation in Tako-Tsubo cardiomyopathy triggered by physical and emotional stress. *Int J Cardiol*. 2008;130(2): 266–8.
- 23 Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333–41.
- 24 Neil CJ, Nguyen TH, Sverdllov AL, Chirkov YY, Chong CR, Stansborough J, et al. Can we make sense of takotsubo cardiomyopathy? An update on pathogenesis, diagnosis and natural history. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(2):215–21.
- 25 Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, Okino H. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res*. 1993;27(2):192–8.
- 26 From AM, Sandhu GS, Nkomo VT, Prasad A. Apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy) presenting with typical left ventricular morphology at initial presentation and mid-ventricular variant during a recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(1):e1.
- 27 Ghadri JR, Jaguszewski M, Corti R, Luscher TF, Templin C. Different wall motion patterns of three consecutive episodes of takotsubo cardiomyopathy in the same patient. *Int J Cardiol*. 2012.
- 28 Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283–92.
- 29 Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, Rihal CS. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):858–65.
- 30 Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523–9.
- 31 Sato M, Fujita S, Saito A, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called “Takotsubo” cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J*. 2006;70(8):947–53.
- 32 Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Morita S, Okuda J, Iwahashi N, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2514–6.
- 33 Frohlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Luscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):328–32.
- 34 Jaguszewski M, Fijalkowski M, Nowak R, Czapiewski P, Ghadri JR, Templin C, et al. Ventricular rupture in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(8):1027.
- 35 Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S, Tomokane T, Yamaguchi K, Ogura R, et al. Left ventricular free wall rupture in transient left ventricular apical ballooning. *Circ J*. 2005;69(5):621–3.
- 36 Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118(4):397–409.
- 37 Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111(4):472–9.
- 38 Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P, Windecker S, Meier B, Hess OM, et al. Transient apical ballooning syndrome – clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):370–5.
- 39 Guerrero J, Majid A, Ernst A. Cardiogenic shock secondary to Tako-tsubo syndrome after debridement of malignant endobronchial obstruction. *Chest*. 2009;135(1):217–20.
- 40 Nagao T, Ohwada T, Hashimoto M, Aoki K, Shimizu H, Katayama M. Intra-aortic balloon pumping is effective for hemodynamic management of catecholamine resistant ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy. *Masui*. 2004;53(7):799–802.
- 41 Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ*. 2007;16(Suppl 3):S65–70.
- 42 Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res*. 2009;32(5):339–46.
- 43 Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinshi Y, Hase M, Nakata T, Ooiwa H, et al. Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (ampulla cardiomyopathy): three cases. *Circ J*. 2002;66(12):1181–4.